



TITLE:

κ -Opioid receptor mediates the antinociceptive effect of nitrous oxide in mice(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Fukagawa, Hiroshi

CITATION:

Fukagawa, Hiroshi. κ -Opioid receptor mediates the antinociceptive effect of nitrous oxide in mice. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18859>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2015/08/02に公開

京都大学	博士（医学）	氏 名	深 川 博 志
論文題目	κ -Opioid receptor mediates the antinociceptive effect of nitrous oxide in mice (κ オピオイド受容体はマウスにおける亜酸化窒素の抗侵害作用に関与する)		
(論文内容の要旨)			
<p>ガス麻酔薬の一つである亜酸化窒素の鎮痛作用は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンによって阻害されることから、亜酸化窒素はナロキソン感受性オピオイド受容体を活性化することにより鎮痛作用を示すと推測されてきた。しかし、μ、δ、κ オピオイド受容体（それぞれ MOP、DOP、KOP と略する）のいずれが主に亜酸化窒素の鎮痛作用に関与しているのか、一定の見解が得られていなかった。また、亜酸化窒素の鎮静作用が鎮痛作用と共通の機序を介するか否かは不明である。これまでに、MOP 欠損マウスでは野生型マウスと比較して亜酸化窒素の鎮痛作用が有意に変化していないこと、亜酸化窒素の鎮痛作用は選択的 KOP 拮抗薬により抑制されるのに対して選択的 DOP 拮抗薬には影響されないことが明らかにされてきた。そこで本研究では、マウスにおける KOP 欠損が亜酸化窒素の鎮痛作用と鎮静作用に与える影響について検討した。</p> <p>KOP 欠損マウス群と野生型マウス群を比較検討した。まず、亜酸化窒素の抗侵害作用について、揮発性麻酔薬セボフルランの侵害刺激に対する逃避反応抑制に関する力価すなわち最小肺胞濃度（minimum alveolar concentration、MAC）に及ぼす亜酸化窒素の影響および亜酸化窒素の鎮痛作用と脊髄下行性抑制系活性化の有無を検討した。次に、亜酸化窒素の鎮静作用について、セボフルランの立ち直り反射消失作用に関する力価（EC₅₀-LORR）に与える亜酸化窒素の影響を評価した。</p> <p>揮発性麻酔薬の MAC は両群間に有意差を認めず、亜酸化窒素は野生型マウスではセボフルラン MAC を有意に低下させたが、KOP 欠損マウスでは有意な変化を生じなかった。酢酸ライジング試験とホットプレート試験において、野生型マウスでは亜酸化窒素の鎮痛効果が認められたが KOP 欠損マウスでは認められなかった。また、野生型マウスでは亜酸化窒素投与により腰部脊髄後角第 3-4 層における c-Fos 陽性細胞数の有意な増加を認め、脊髄下行性抑制系が活性化していると考えられるたが、KOP 欠損マウスではこのような変化は認められなかった。セボフルラン EC₅₀-LORR は、亜酸化窒素投与により両群で同程度に低下した。</p> <p>以上の結果は、マウスにおいて亜酸化窒素は KOP 活性化とそれに続く脊髄下行性抑制系活性化を通じて鎮痛作用を示すが、亜酸化窒素の鎮静作用は KOP 以外の機序を介することを示唆している。これは選択的 KOP 拮抗薬が亜酸化窒素の鎮痛作用を抑制するという過去の報告に矛盾しない。今後は、亜酸化窒素が選択的に KOP を活性化する機序を解明し、内因性 KOP アゴニストの産生あるいは放出の増加の有無を検討する必要がある。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>亜酸化窒素（N₂O）の鎮痛作用へのオピオイド受容体の関与が示唆されているが、μ、δ、κ オピオイド受容体（MOP、DOP、KOP と略する）のいずれが主に N₂O の鎮痛作用に関与しているのか、一定の見解が得られていない。これまでの検討により KOP が主に N₂O の鎮痛作用に関与している可能性が高いと考えられたため、本研究では、マウスにおける KOP 欠損が N₂O の鎮痛作用と鎮静作用に与える影響について検討した。</p> <p>KOP 欠損マウス群と野生型マウス群を比較検討した。まず、揮発性麻酔薬セボフルランの最小肺胞濃度（minimum alveolar concentration、MAC）に及ぼす N₂O の影響および N₂O の鎮痛作用と脊髄下行性抑制系活性化の有無を検討した。次に、セボフルランの立ち直り反射消失作用に関する力価（EC₅₀-LORR）に与える N₂O の影響を評価した。</p> <p>N₂O は野生型マウスではセボフルラン MAC を有意に低下させ、酢酸ライジング試験とホットプレート試験において鎮痛作用を示し、腰部脊髄第 3-4 層における c-Fos 陽性細胞数を増加させたが、KOP 欠損マウスではこうした変化が生じなかった。また、セボフルラン EC₅₀-LORR は、N₂O 投与により両群で同程度に低下した。以上の結果は N₂O は KOP 活性化と脊髄下行性抑制系活性化を通じて鎮痛作用を示すが、鎮静作用は KOP 以外の機序を介することを示唆する。</p> <p>以上の研究は亜酸化窒素の作用機序解明に貢献し、麻酔科学の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 2 6 年 1 2 月 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			